



XI PARMA EDIZIONE DI ABETE

DISTURBI DEL SONNO: ASPETTI ENDOCRINO- METABOLICI

GUGLIELMO BECCUTI, MD, PHD

S.C. ENDOCRINOLOGIA, DIABETOLOGIA E METABOLISMO U.

A.O.U. CITTÀ DELLA SALUTE E DELLA SCIENZA DI TORINO

GUGLIELMO.BECCUTI@UNITO.IT



DISCLOSURE

Il Dott. Guglielmo Beccuti dichiara di NON aver ricevuto negli ultimi due anni compensi o finanziamenti da Aziende Farmaceutiche e/o Diagnostiche

*Diapositiva preparata da GUGLIELMO BECCUTI e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.
Per ricevere la versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it*

OUTLINE

- **Restrizione di sonno**
(Sleep deprivation)
- **Insonnia**
- **Apnee ostruttive nel sonno**
(Obstructive sleep apnea)
- **Sindrome delle gambe senza riposo**
(Restless legs syndrome)

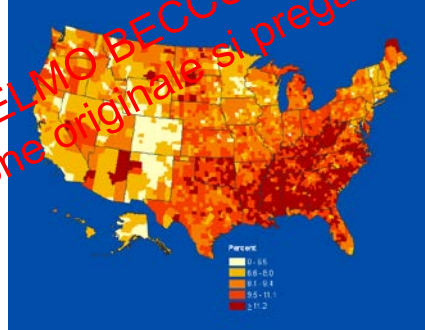
Diapositiva preparata da GUGLIELMO BECCUTI e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.
per ricevere la versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it

Sleep Disturbances, Obesity and Diabetes: Interacting Epidemics

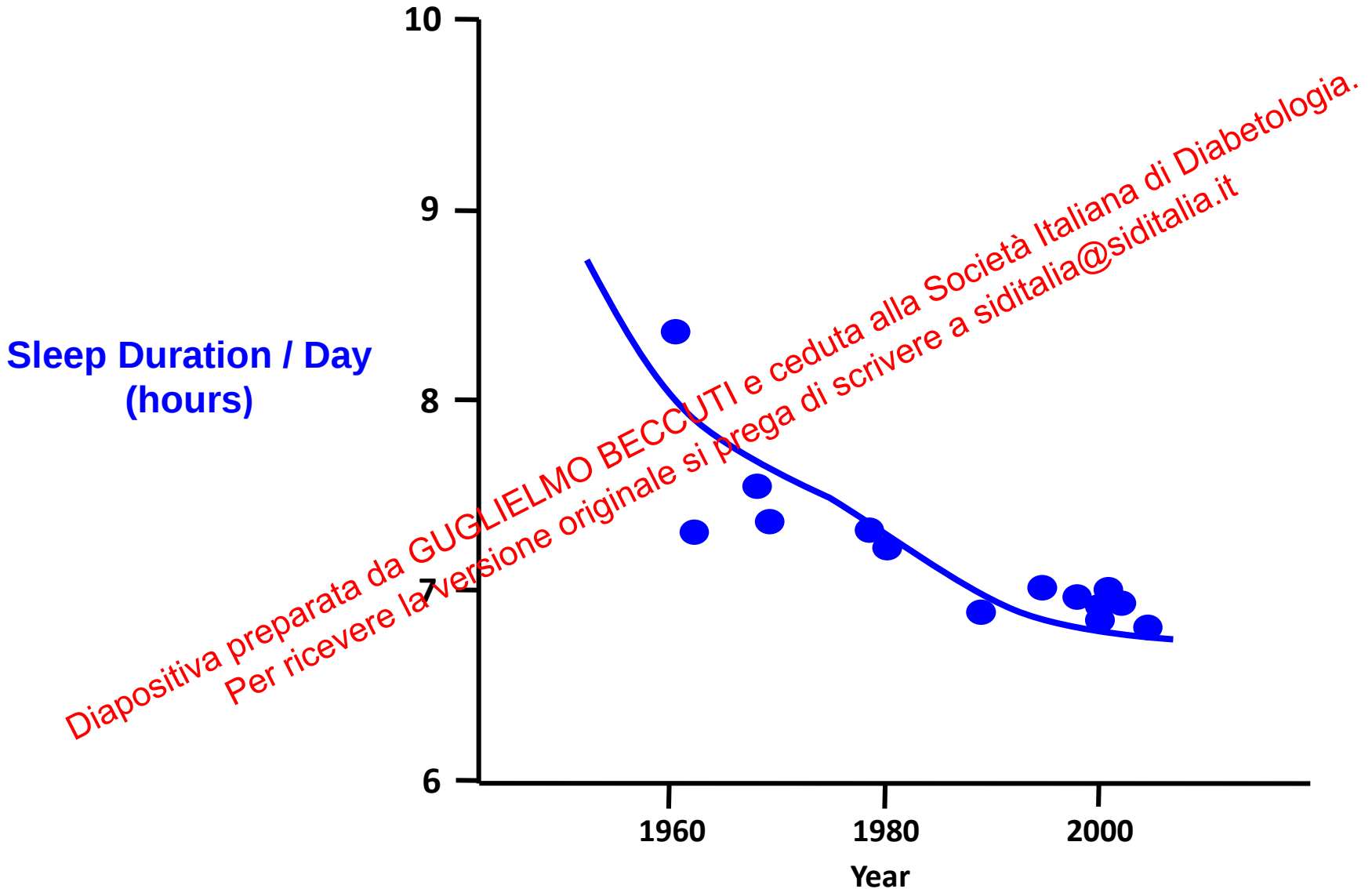
Obesity



Diabetes



Self-Reported Sleep Duration in the United States



Adapted from McAllister et al, Crit Rev in Food Nutr & Sci, 2009;49:868-913

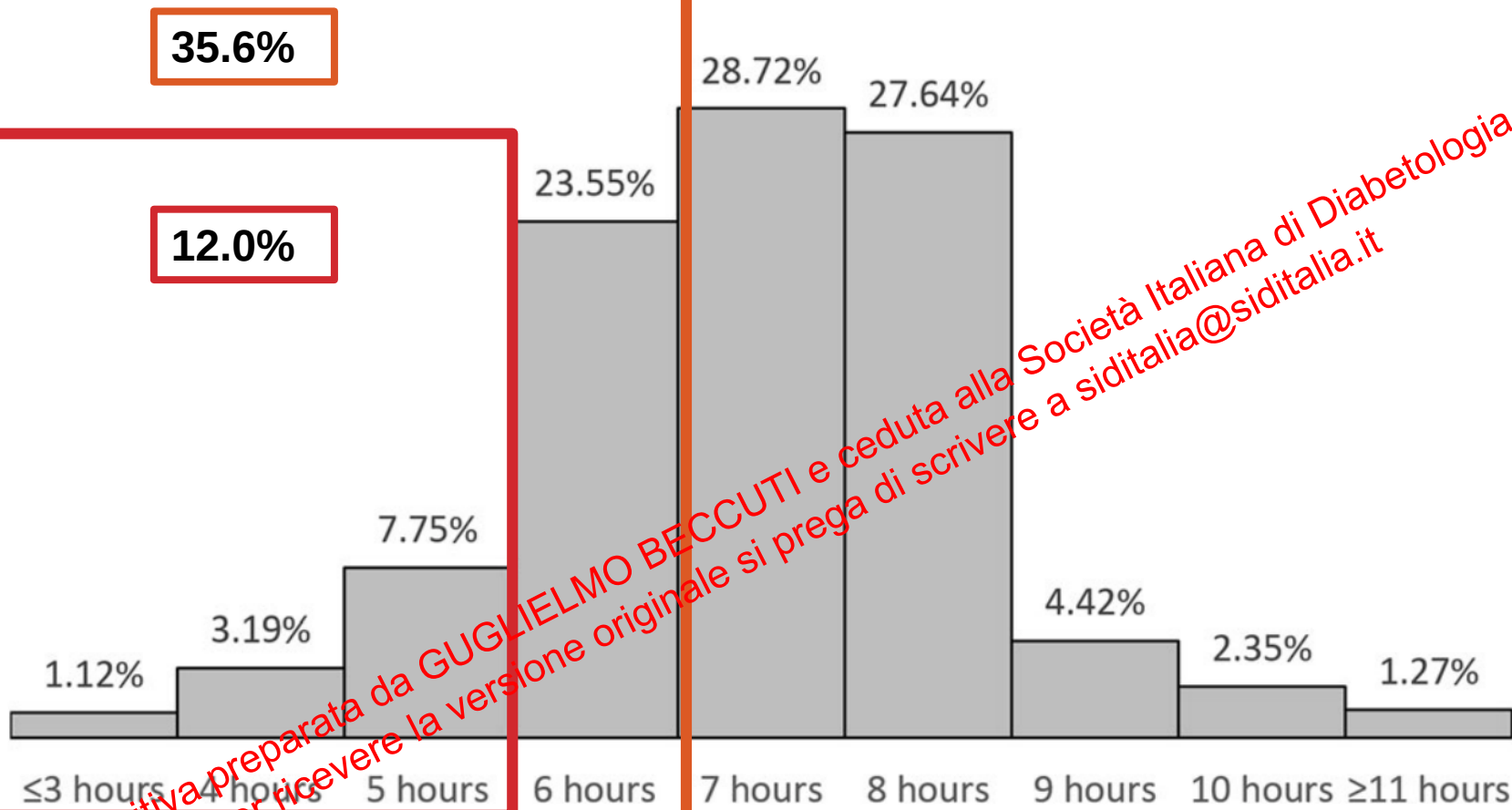
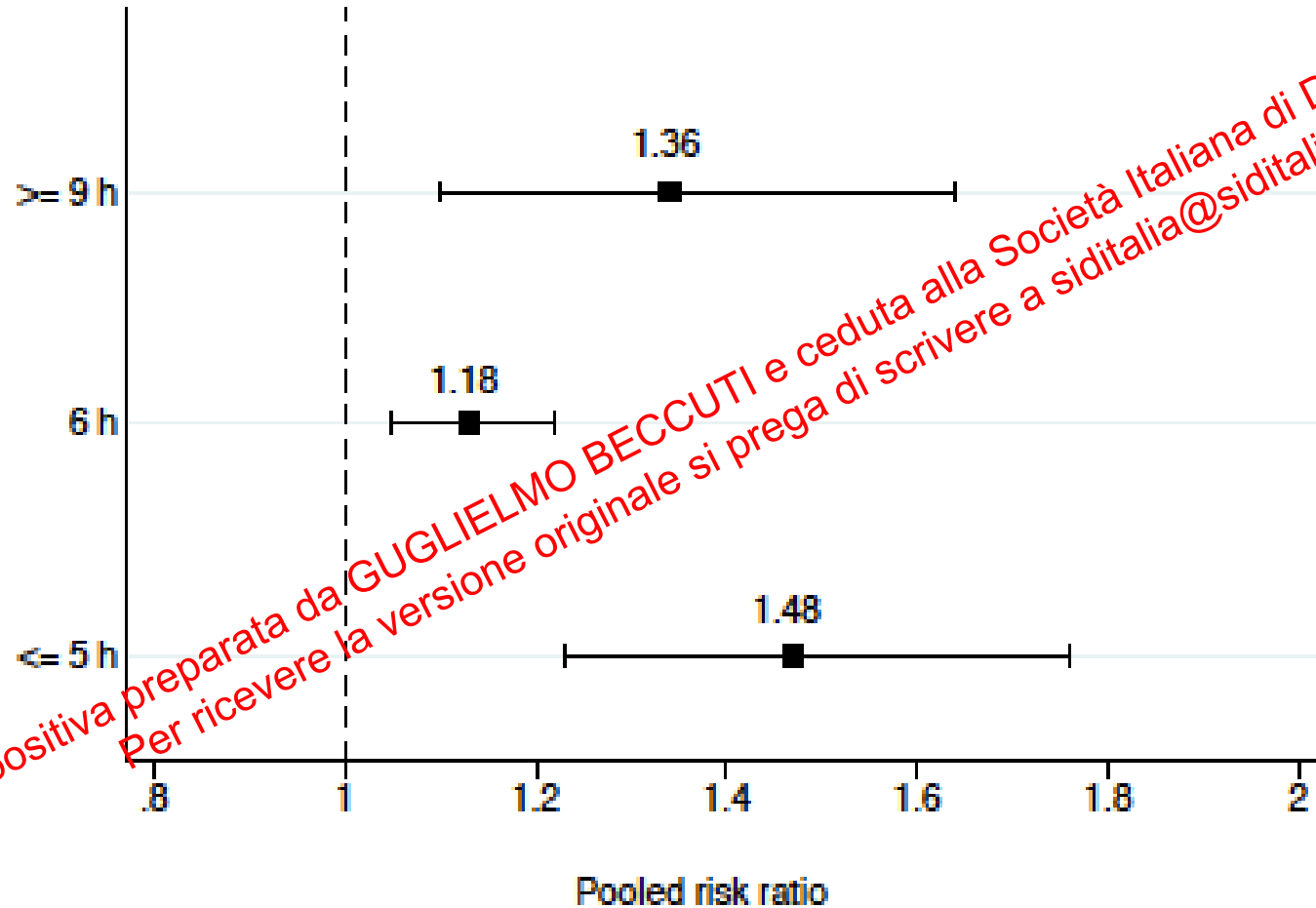


Fig. 1 Distribution of sleep duration in the USA, using the 2014 BRFSS

Impact of sleep duration on risk of developing type 2 diabetes: Meta-analysis of prospective epidemiologic studies

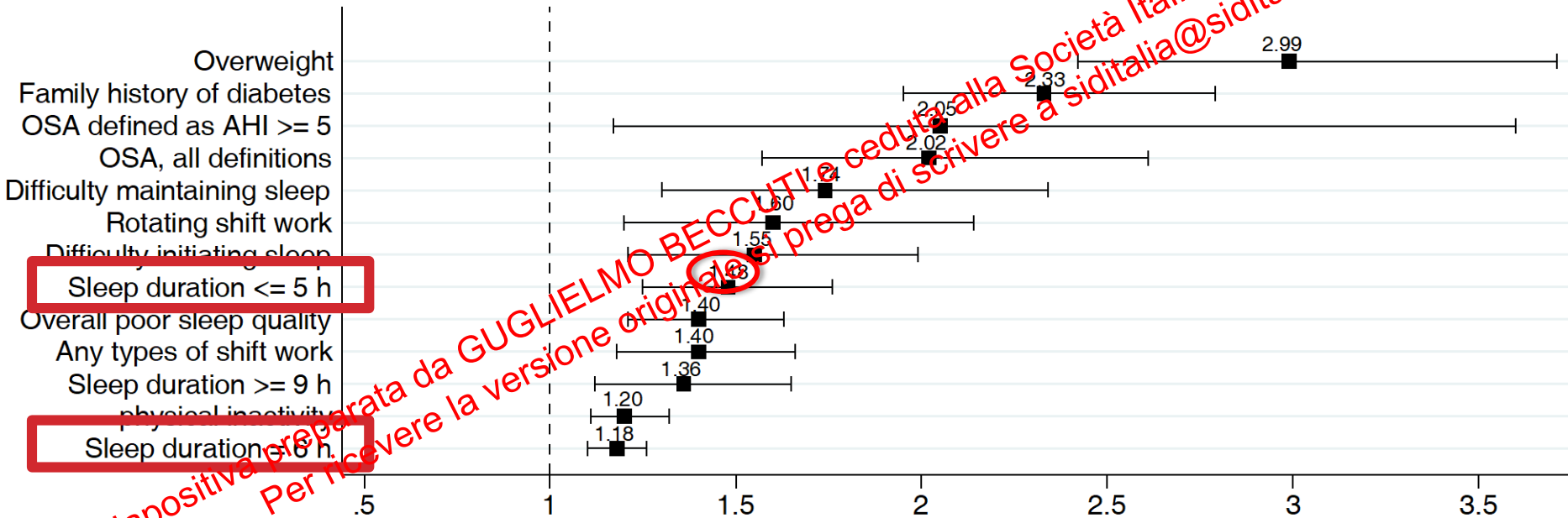


Diapositiva preparata da GUGLIELMO BECCUTI e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.
Per ricevere la versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it

Thirty-six cohort studies (1,061,555 participants) were included

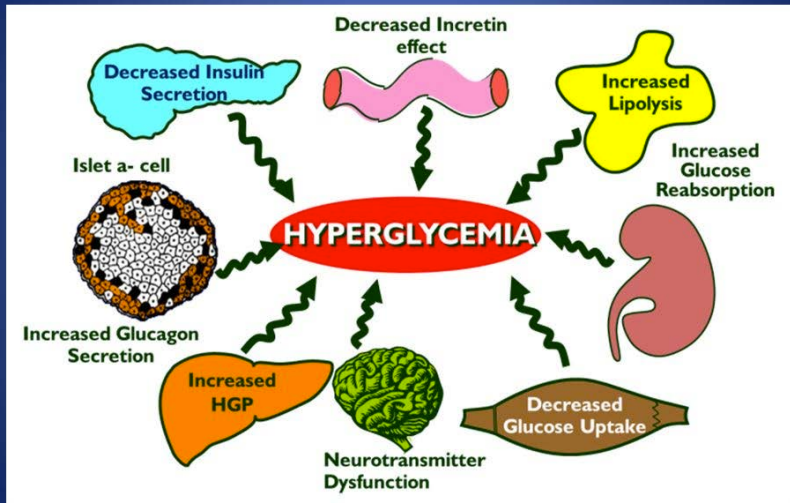
META-ANALYSIS OF RISK FACTORS FOR INCIDENT TYPE 2 DIABETES

A. Pooled crude relative risks of sleep factors



Thirty-six cohort studies (1,061,555 participants) were included

The Ominous Octet



HGP = hepatic glucose production

DeFronzo RA. Diabetes. 2009;58(4):773-795.

**SLEEP INSUFFICIENCY,
STRUCTURE SLEEP APNEA,
AND ABNORMAL GLUCOSE
METABOLISM AND TYPE 2 DIABETES**

↓ sleep duration
↓ sleep fragmentation
↓ obstructive Sleep Apnea
↓ hypoxemia

↓ Brain Glucose Utilization

↑ Sympathetic Activity
Altered Rhythm of Cortisol, GH
↑ Inflammatory Markers
Abnormal Adipocyte Function

↓ Leptin
↑ Ghrelin
↑ Appetite
Minimal change in Energy Expenditure

Obesity

↓ β -cell function

↑ Insulin Resistance

Hyperglycemia
Type 2 Diabetes

Diapositiva preparata da GUGLIELMO BECCUTI e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.
Per ricevere la versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it

INSONNIA

Percezione di sonno inadeguato e/o insufficiente
(ridotta qualità, durata o efficienza del sonno)

Sintomi:

- Difficoltà a iniziare o mantenere il sonno
- Risveglio precoce mattutino
- Sensazione di sonno non ristoratore

Prevalenza: fino al 40% della popolazione generale

Diapositiva preparata da GIULIANO BECCUTI e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.
Per ricevere la versione originale si prega di scrivere a soiitalia@siditalia.it

ASSE HPA NELL'INSONNIA

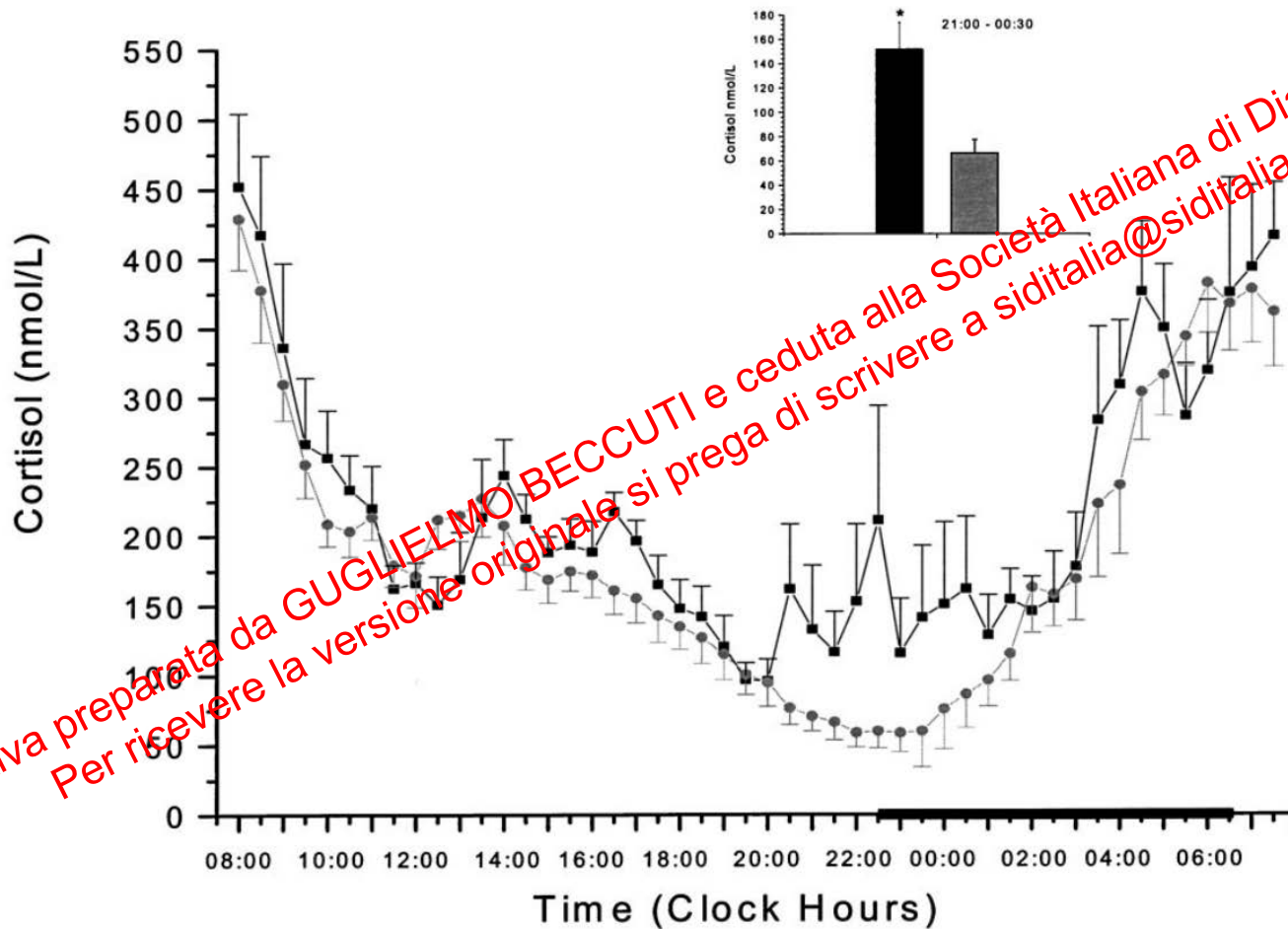
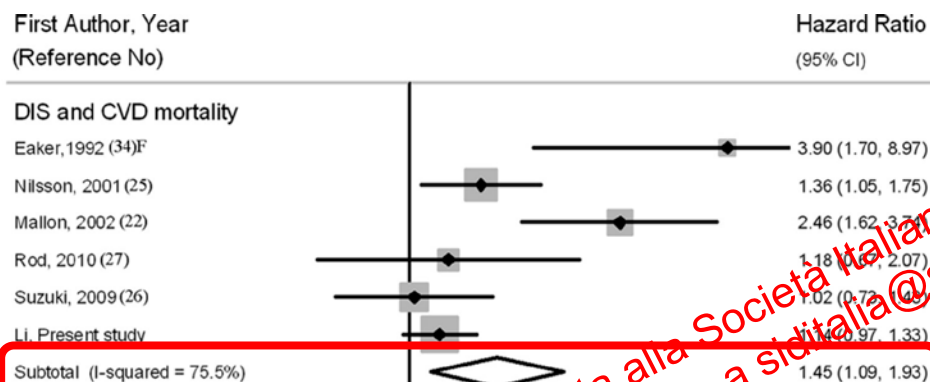


FIG. 2. Twenty-four-hour plasma cortisol concentrations in insomniacs (■) and controls (○). The *thick black line* indicates the sleep recording period. The *error bar* indicates SE. *, $P < 0.01$.

CARDIOVASCULAR MORTALITY

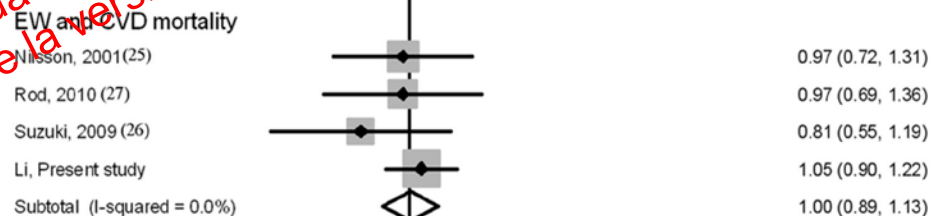
Difficulty initiating sleep



Difficulty maintaining sleep



Early-morning awakenings

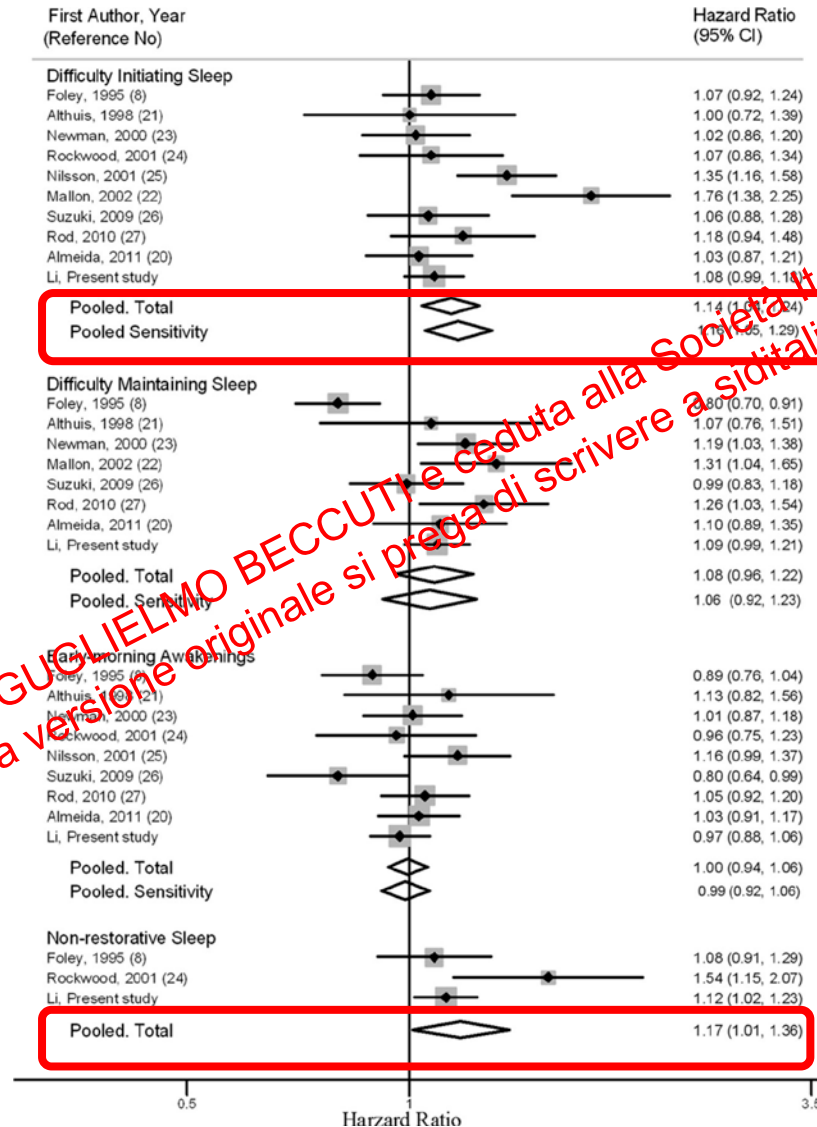


TOTAL MORTALITY

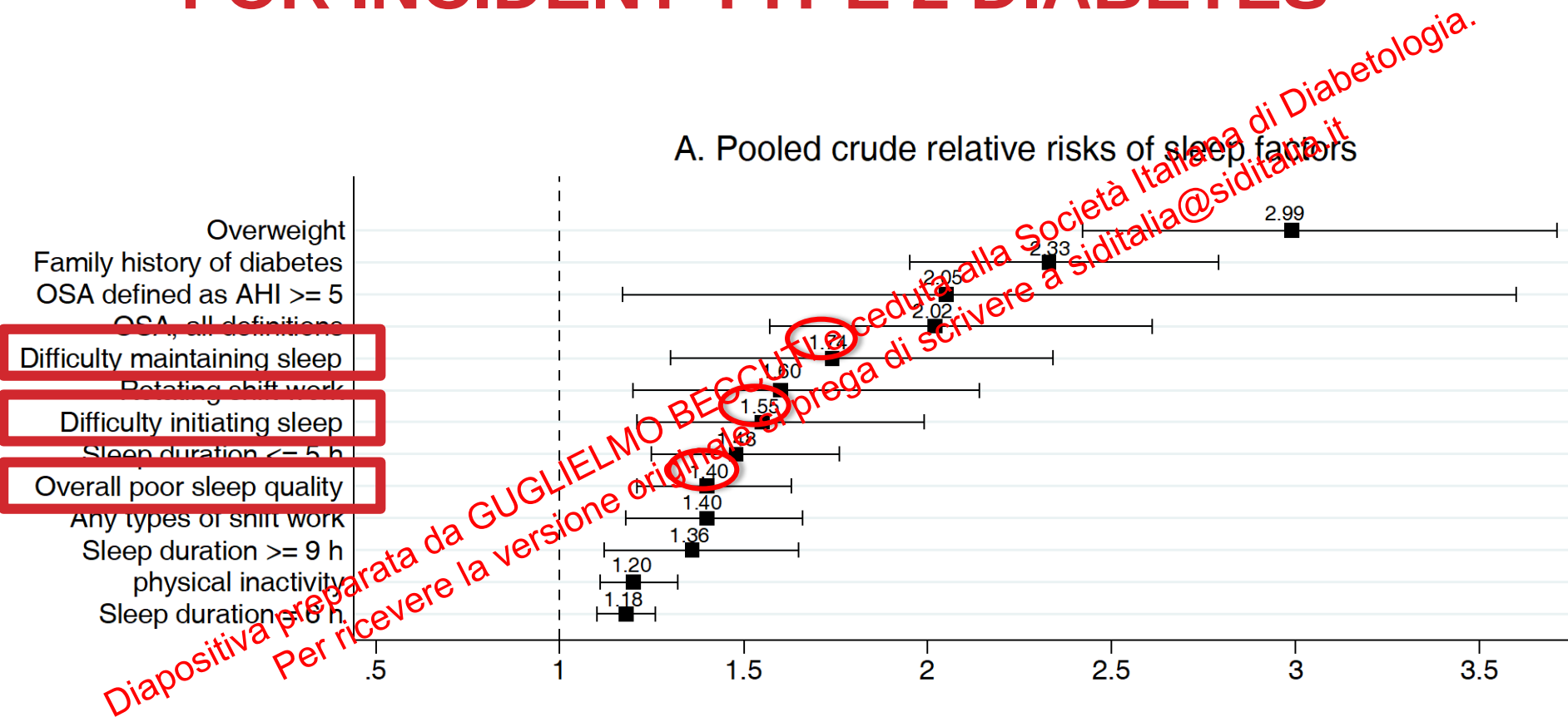
Difficulty initiating sleep

Difficulty maintaining sleep

Early-morning awakenings



META-ANALYSIS OF RISK FACTORS FOR INCIDENT TYPE 2 DIABETES



Thirty-six cohort studies (1,061,555 participants) were included

Insomnia With Objective Short Sleep Duration Is Associated With Type 2 Diabetes

A population-based study

Table 3—Multivariable adjusted ORs (95% CIs) of diabetes associated with insomnia and objective sleep duration

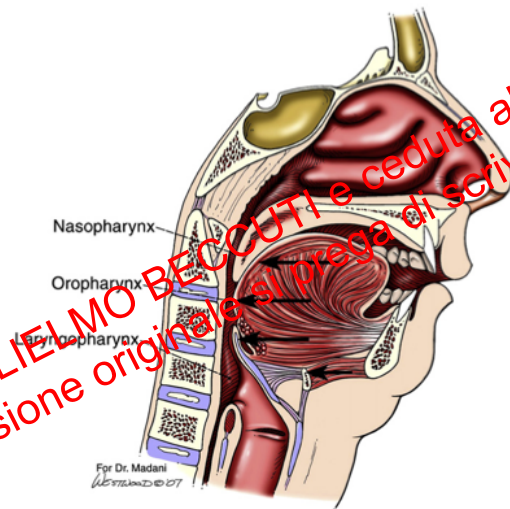
Sleep difficulty and duration	Adjusted OR (95% CI)*
Normal sleeping	
>6 h	1.00
5–6 h	1.45 (0.91–2.30)
<5 h	1.10 (0.68–1.79)
Poor sleep	
>6 h	1.52 (0.87–2.65)
5–6 h	1.55 (0.80–3.01)
<5 h	1.06 (0.53–2.15)
Insomnia	
>6 h	1.10 (0.40–3.03)
5–6 h	2.07 (0.68–6.37)
<5 h	2.95 (1.24–7.03)

Interaction between insomnia and sleep duration is not statistically significant, $P = 0.75$. *Adjusted for age, race, sex, BMI, sampling weight, smoking, alcohol consumption, depression symptoms, and SDB.

Diapositiva preparata da GUGLIELMO BECCUTI e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.
Per ricevere la versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it

APNEE OSTRUTTIVE NEL SONNO (OSA)

Episodi ricorrenti di ostruzione completa (apnea) o parziale (ipopnea) delle vie aeree superiori durante il sonno



Areas of Obstruction in Sleep Apnea

Fig. 1. The exact location of collapse varies in different individuals and it is for that exact reason that various surgical procedures or devices fabricated to treat OSA have failed. (Courtesy of Mansoor Madani, DMD, MD, Bala Institute of Oral and Facial Surgery, Bala Cynwyd, PA. All rights reserved.)

Conseguenze:

- Attivazione cerebrale (macroarousals e microarousals corticali)
- Desaturazione d'ossigeno
- Cronica deprivazione e frammentazione di sonno
- Aumento del tono simpatico per iperattività del sistema adrenergico.

Classificazione della gravità:

Apnea-Hypopnea Index – AHI

(numero di eventi registrati in 1h di sonno)

Grado **lieve**: $AHI \geq 5$ e < 15

Grado **moderato**: $AHI \geq 15$ e < 30

Grado **severo**: $AHI \geq 30$

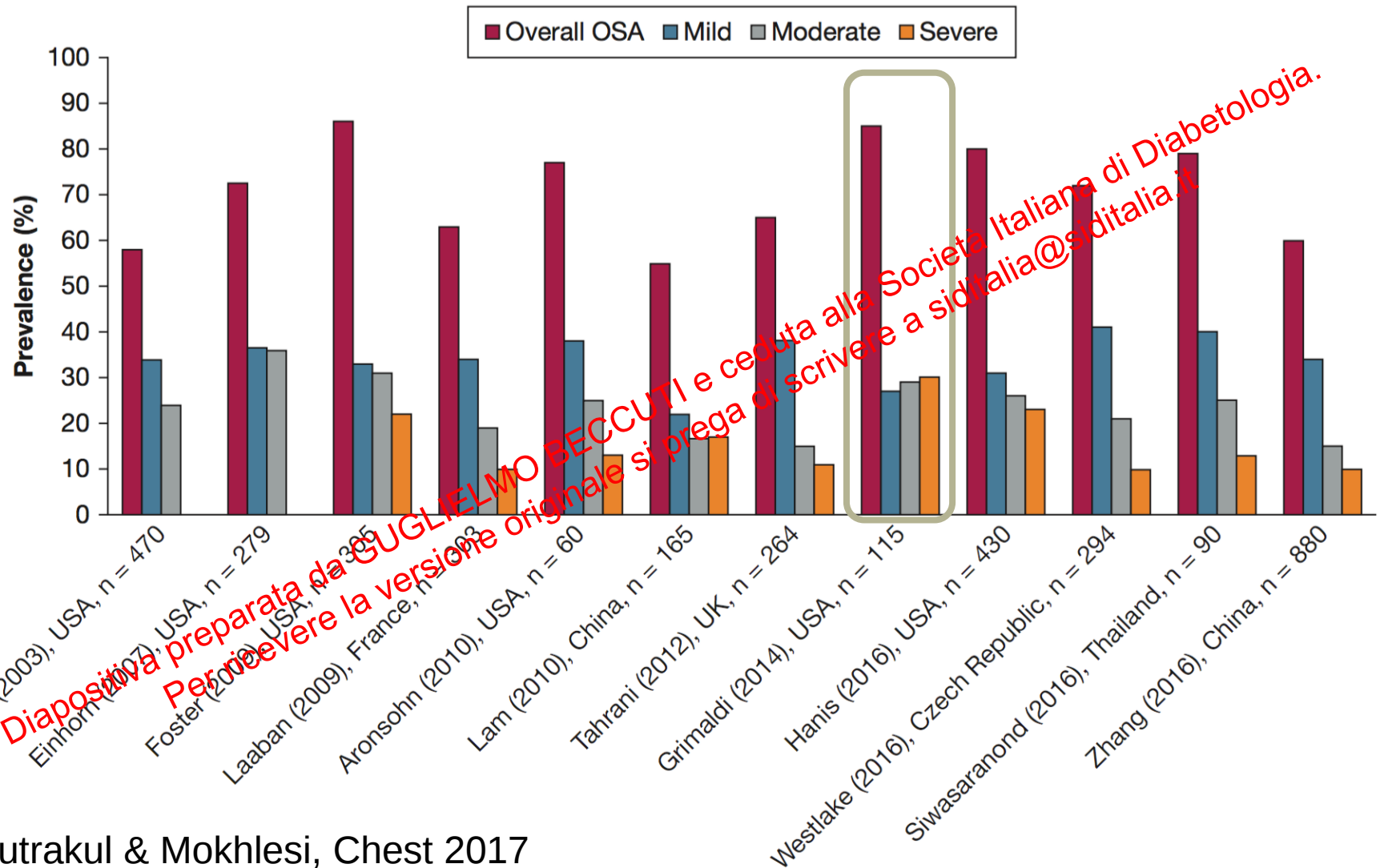
Prevalenza:

Wisconsin Sleep Cohort Study (602 adulti, 30-60 aa):

24% M, 9% F

Diapositiva preparata da GUGLIELMO BECCUTI e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.
Per ricevere la versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it

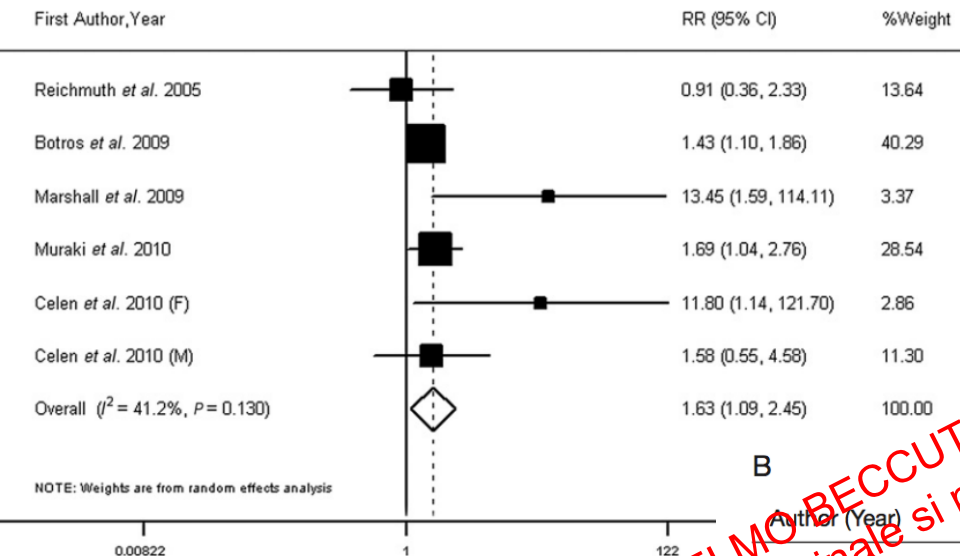
PREVALENZA DI OSA NEL DMT2



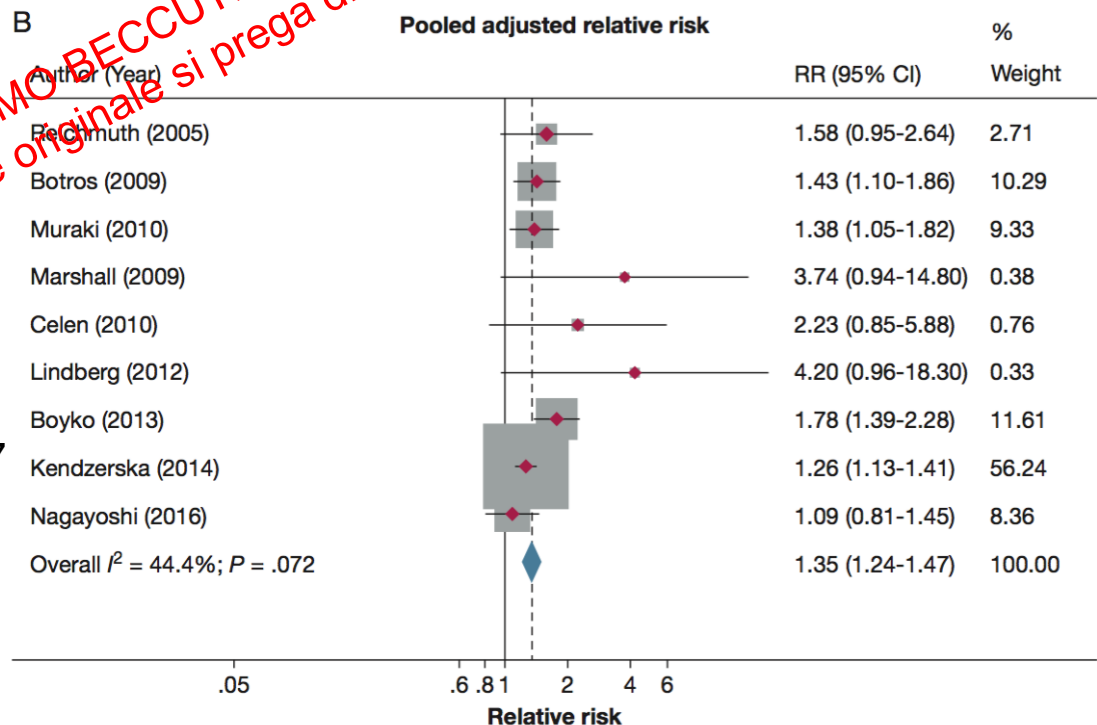
Reutrakul & Mokhlesi, Chest 2017

Variabilità: 1) campione; 2) monitoraggio PSG; 3) definizione ipopnea

FATTORE DI RISCHIO INDIPENDENTE PER DMT2



Wang, Respirologia 2013

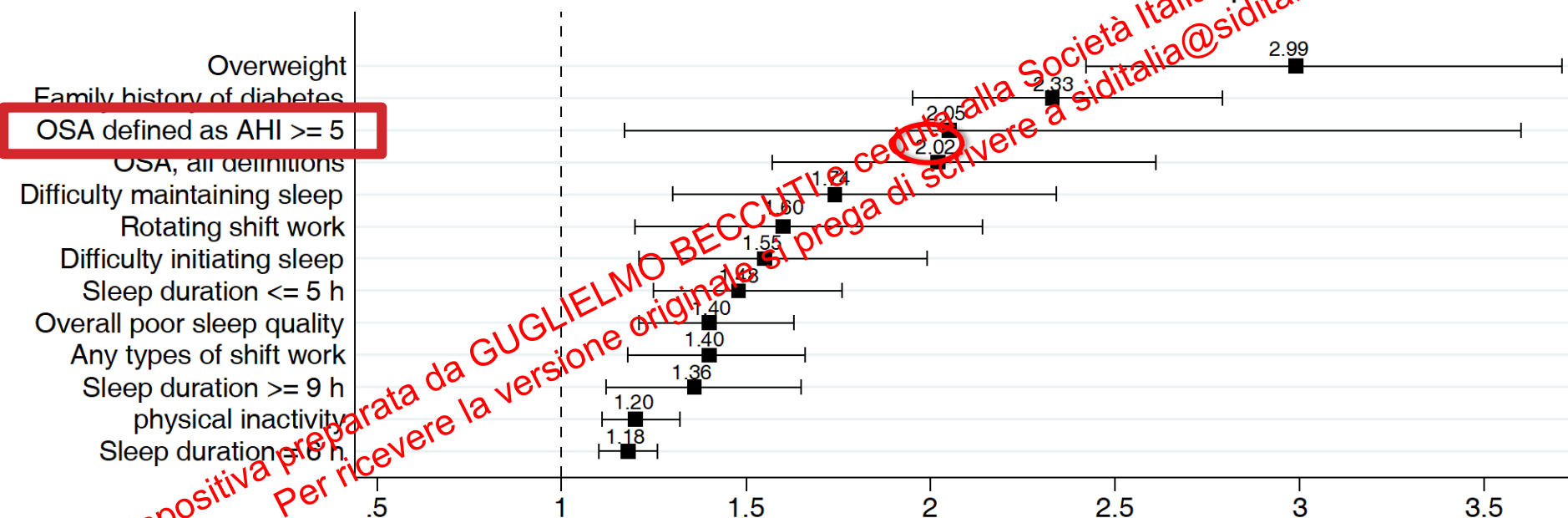


Diapositiva preparata da GUGLIELMO BECCUTI e ceduta alla Societa Italiana di Diabetologia.
Per ricevere la versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it

Reutrakul & Mokhlesi, Chest 2017

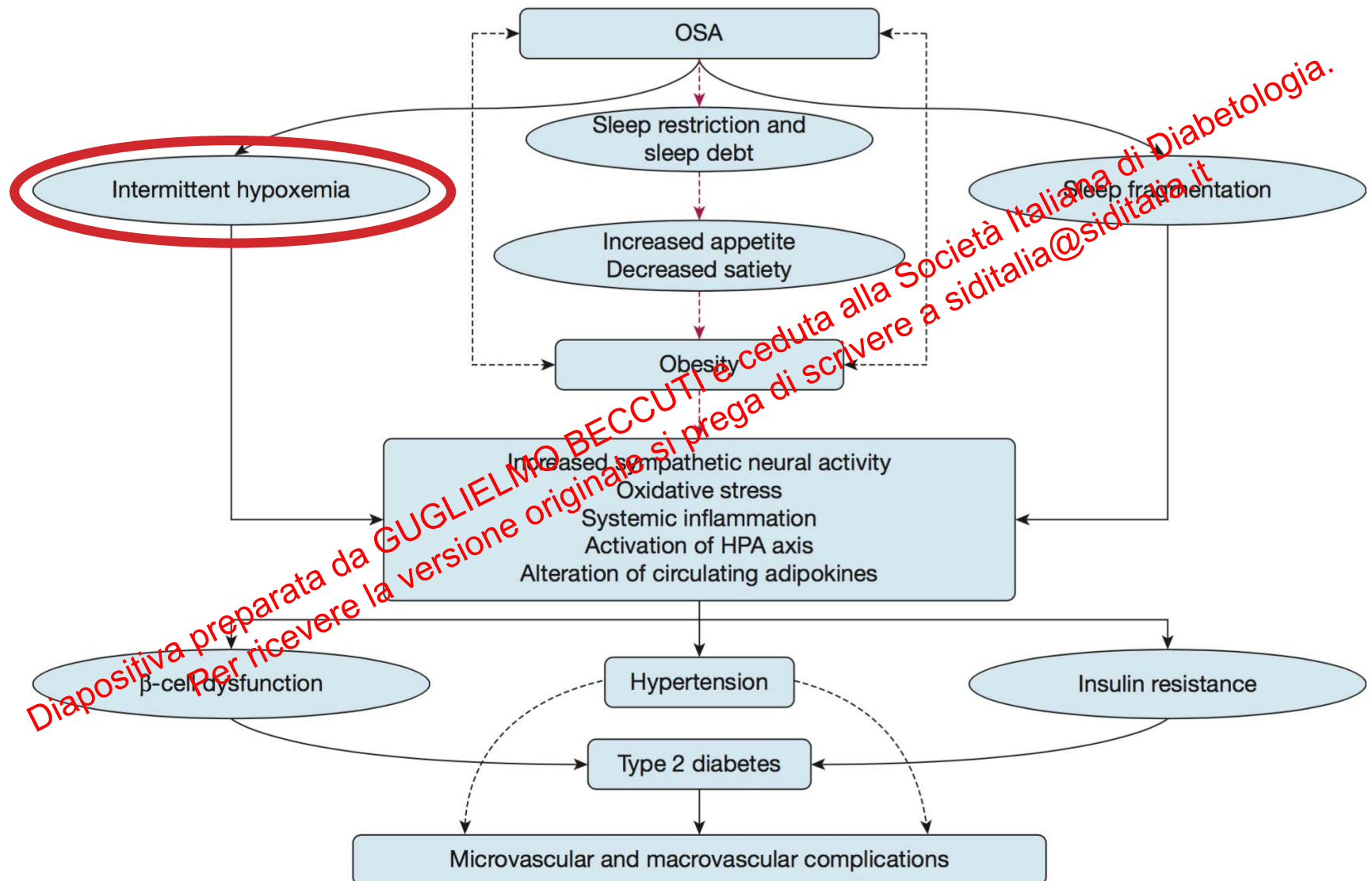
META-ANALYSIS OF RISK FACTORS FOR INCIDENT TYPE 2 DIABETES

A. Pooled crude relative risks of sleep factors



Thirty-six cohort studies (1,061,555 participants) were included

MECHANISTIC PATHWAYS LINKING OSA TO DIABETES



IMPATTO DELL'OSA SUL COMPENSO GLICEMICO

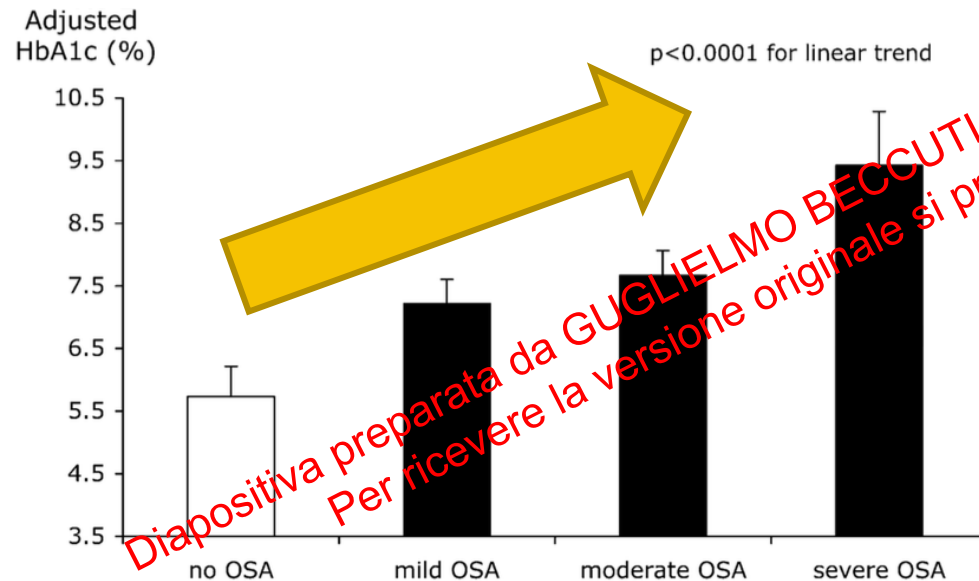
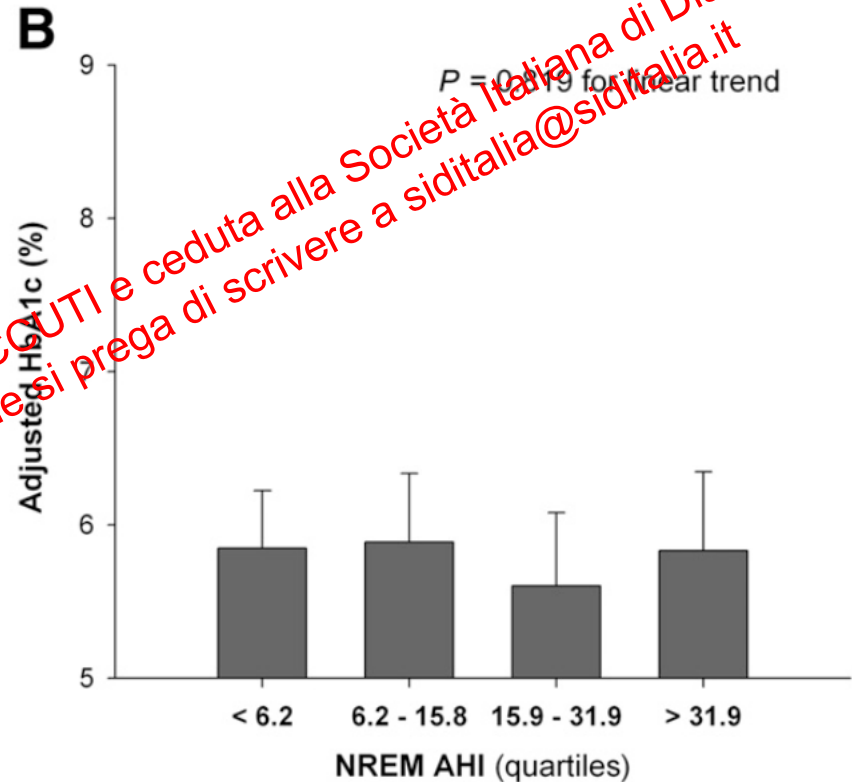
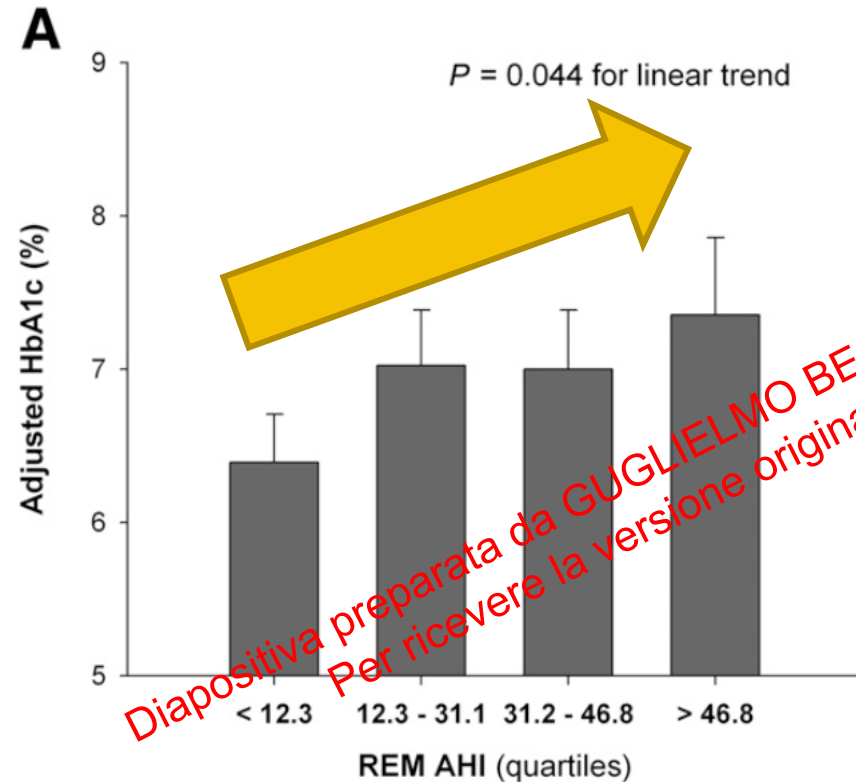


Figure 2. Adjusted mean hemoglobin A1c (HbA1c) values for patients with no, mild, moderate and severe obstructive sleep apnea (OSA). Data were adjusted for age, sex, race, body mass index, number of diabetes medications, level of exercise, years of diabetes, and total sleep time on polysomnogram. Bars represent SEM; $P < 0.0001$ for linear trend.

REM OSA E COMPENSO GLICEMICO

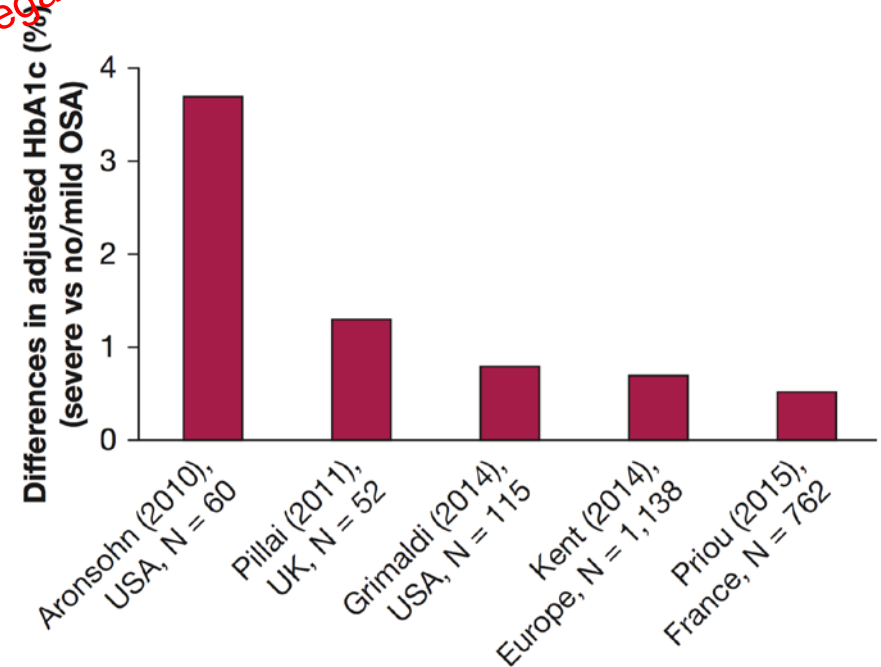
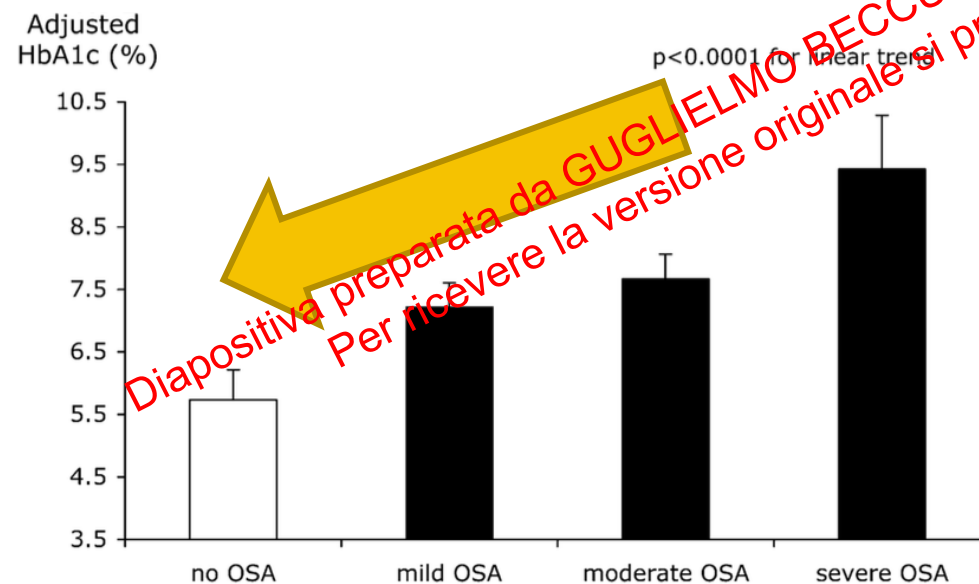


OSA E DMT2: RAPPORTO CAUSALE

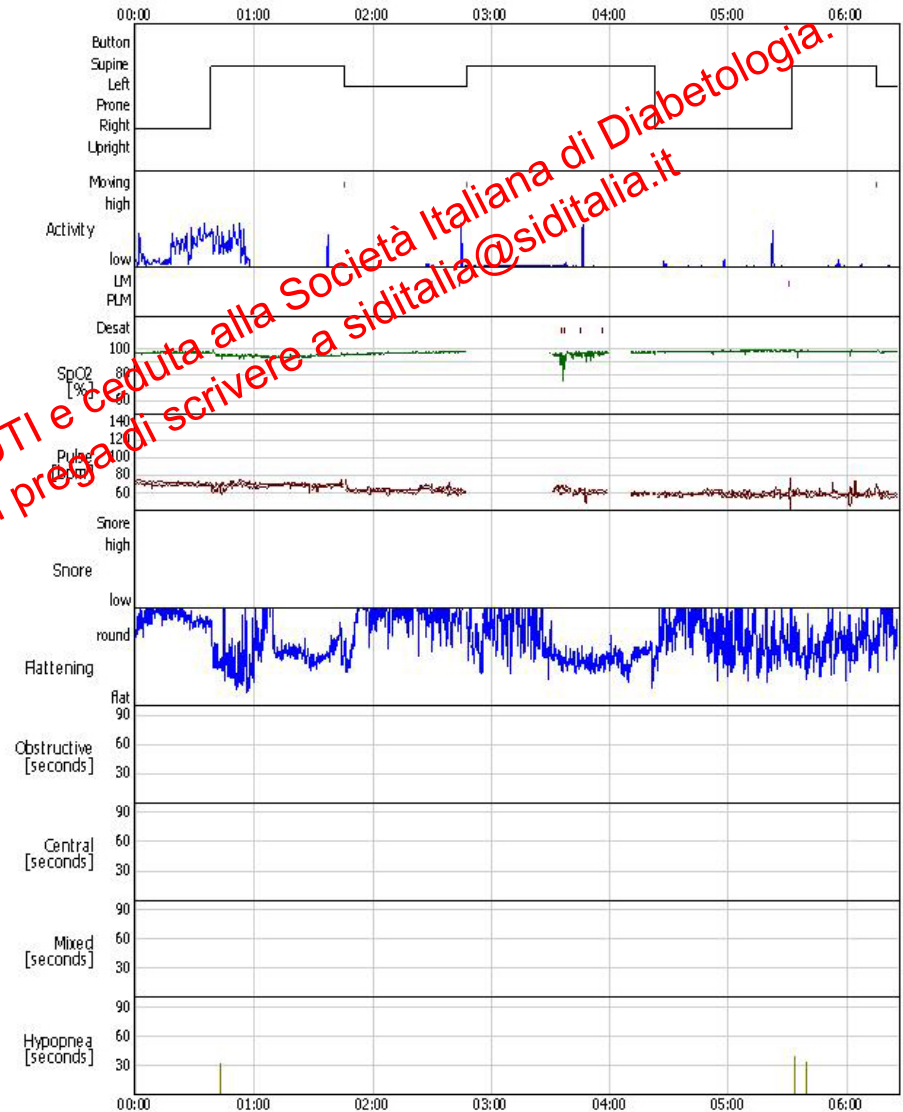
Studi di popolazione

Studi di fisiopatologia

Studi di intervento ?



VENTILOTERAPIA NOTTURNA CON CPAP



Effects of continuous positive airway pressure therapy on glycaemic control, insulin sensitivity and body mass index in patients with obstructive sleep apnoea and type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis

a

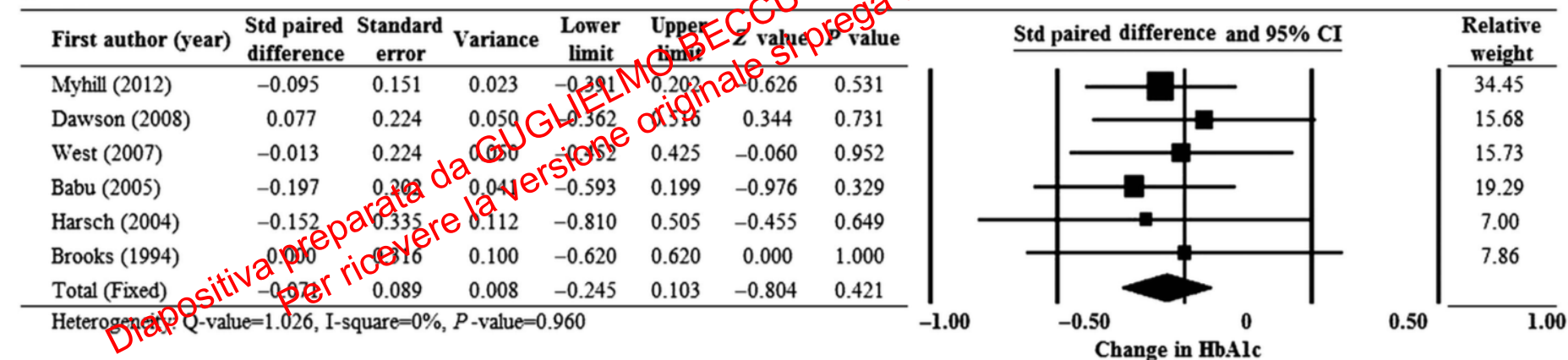
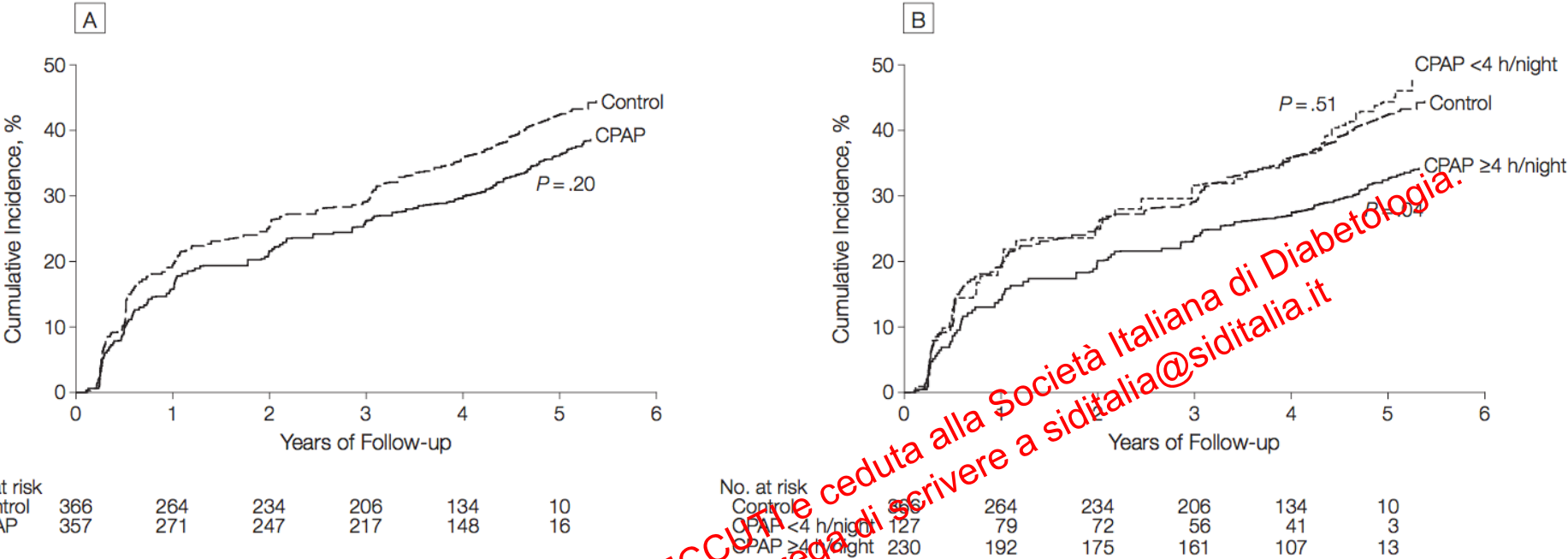


Figure 2. Cumulative Incidence of Hypertension or Cardiovascular Events During Follow-up



A, Cumulative incidence of hypertension or cardiovascular event for the intervention groups during follow-up and the P value for the incidence density ratio of continuous positive airway pressure (CPAP) vs control (Wald test). B, Panel A with CPAP group stratified according to adherence (<4 vs ≥4 h/night) and the P values for their incidence density ratios in reference to the control group.

Table 3. Poisson Regression Predicting Hypertension or Cardiovascular Events, With Hospital as a Random Effect, Intention-to-Treat Analysis

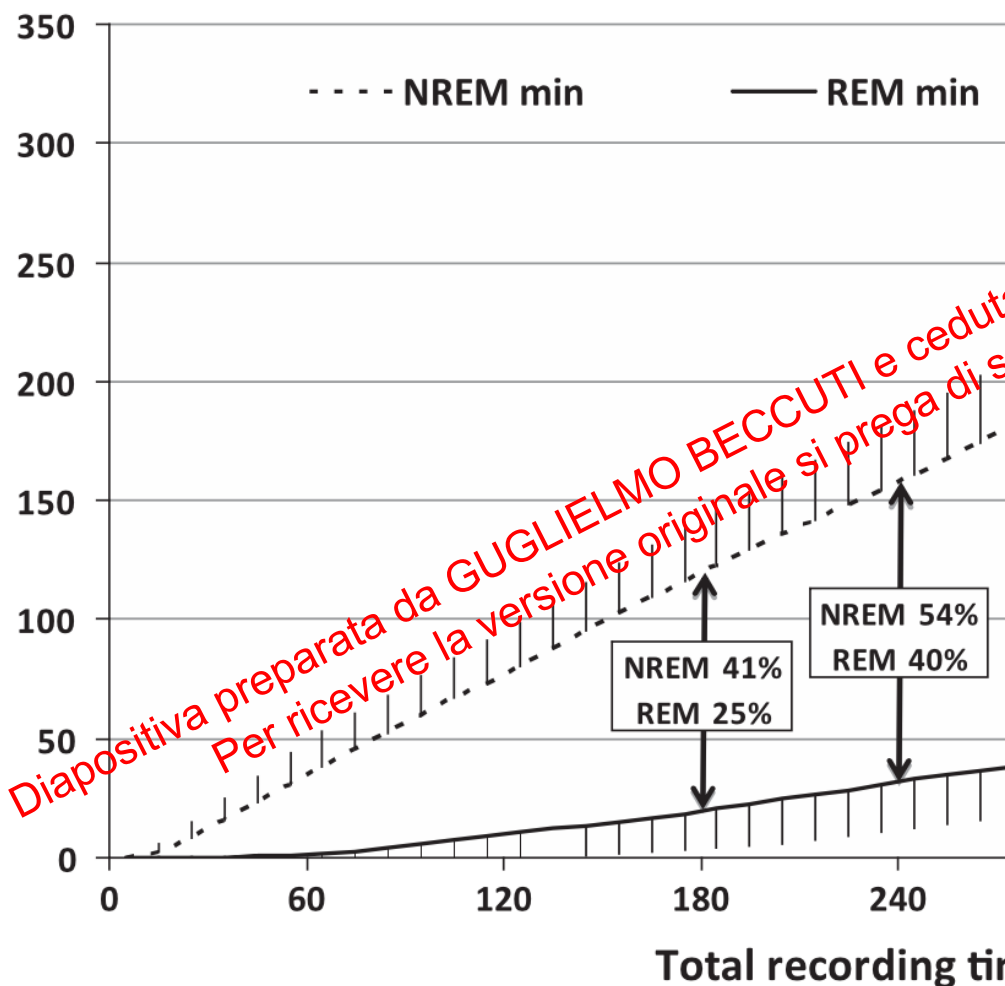
	Adjusted IDR (95% CI)	P Value	Variance, Random Hospital Effect
CPAP vs control group	0.81 (0.61-1.06)	.13	0.1141
CPAP adherence subgroup analysis			
CPAP <4 h/night group vs control group	1.12 (0.77-1.64)	.55	0.1183
CPAP ≥4 h/night group vs control group	0.69 (0.50-0.94)	.02	

Abbreviations: CPAP, continuous positive airway pressure; IDR, incidence density ratio.

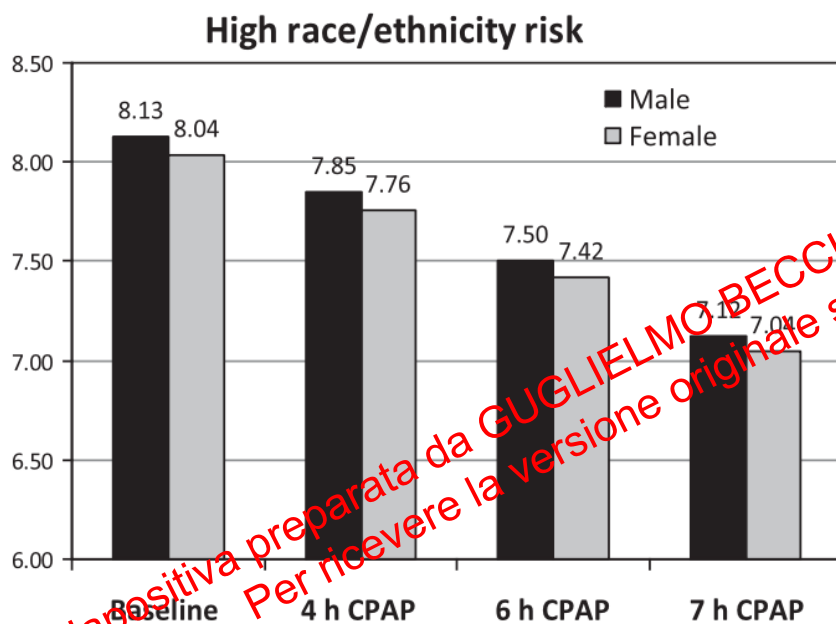
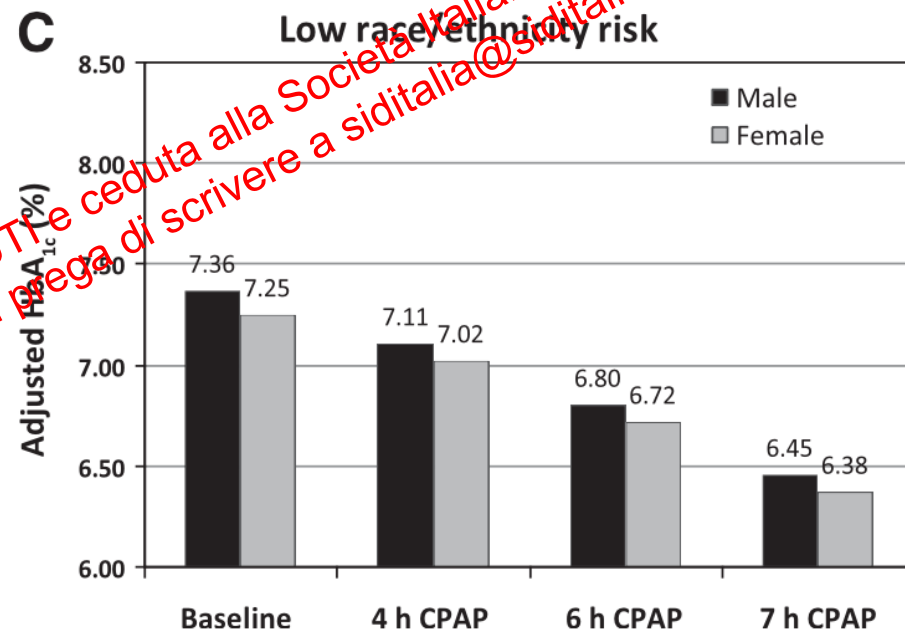
SIMULAZIONE DI TRATTAMENTO CON CPAP

A

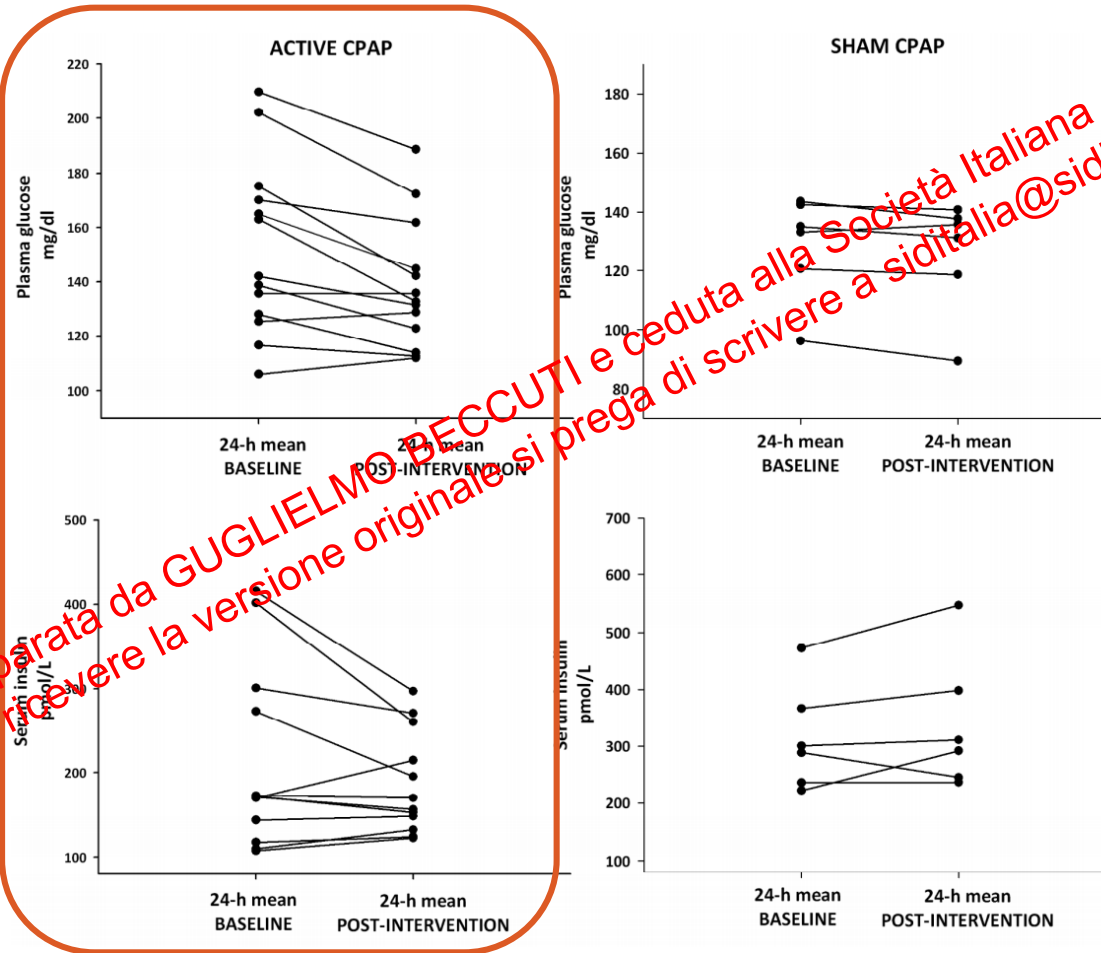
Cumulative sleep by stage (min)



Diapositiva preparata da GUGLIELMO BECCUTI e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.
Per ricevere la versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it

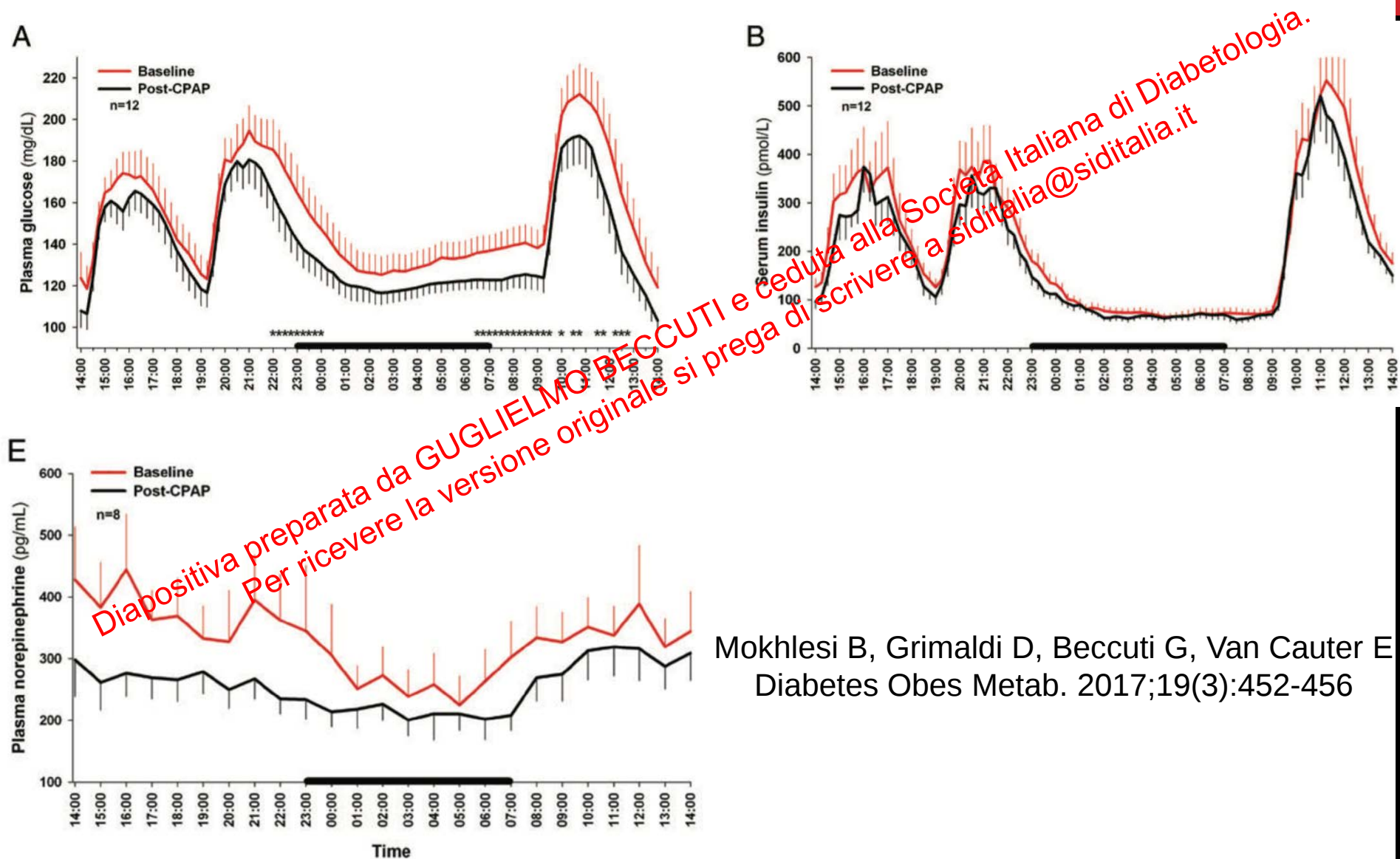
B**C**

Effect of One Week of 8-Hour Nightly Continuous Positive Airway Pressure Treatment of Obstructive Sleep Apnea on Glycemic Control in Type 2 Diabetes: A Proof-of-Concept Study



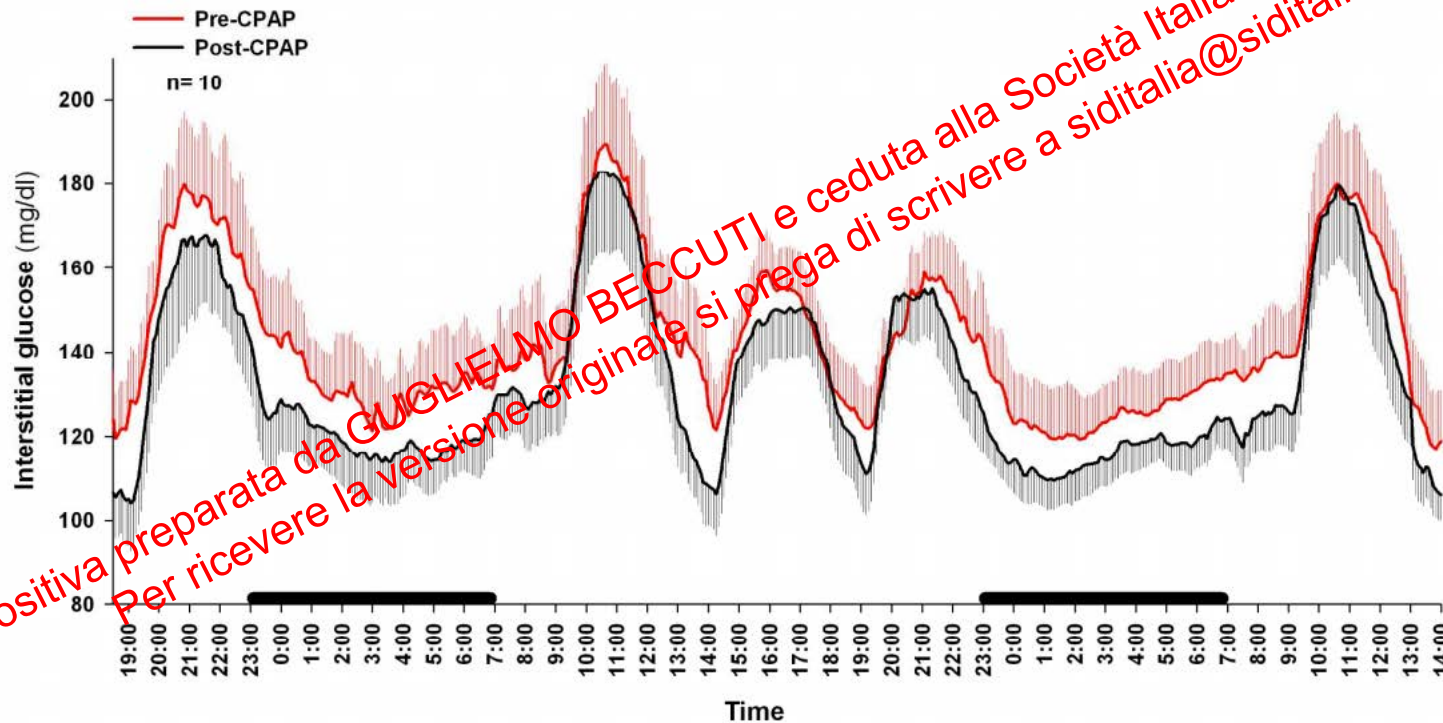
Mokhlesi B, Grimaldi D, Beccuti G, et al.
Am J Respir Crit Care Med. 2016;194(4):516-9

Effect of one week of CPAP treatment of obstructive sleep apnoea on 24-hour profiles of glucose, insulin and counter-regulatory hormones in type 2 diabetes



Mokhlesi B, Grimaldi D, Beccuti G, Van Cauter E
Diabetes Obes Metab. 2017;19(3):452-456

Effect of one week of CPAP treatment of obstructive sleep apnoea on 24-hour profiles of glucose, insulin and counter-regulatory hormones in type 2 diabetes



Diapositiva preparata da GUIGLIELMO BECCUTI e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.
Per ricevere la versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it

RIFLESSIONI “DIABETOLOGICHE”

Impact of Intensive Therapy for Diabetes: Summary of Major Clinical Trials

Study	Microvasc		CVD		Mortality
UKPDS	↓	↓	↔	↓	↔
DCCT / EDIC*	↓	↓	↔	↓	↔
ACCORD	↓	↓	↔	↔	↑
ADVANCE	↓	↓	↔	↔	↔
VADT	↓	↓	↔	↔	↔

 Initial Trial
 Long Term Follow-up

* in T1DM

- **ACCORD:**
+15 kg vs.
ADVANCE
- **Weight gain in intensive treatment arm:**
ACCORD >10 kg,
ADVANCE <1 kg

Diapositiva preparata da GUGLIELMO BECCUTI e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia. Per ricevere la versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it

RESTLESS LEGS SYNDROME (RLS)

Necessità di muovere le gambe, associata in genere a sensazioni di “fastidio” (descritte come formicolii o bruciori)

Sintomi:

- A riposo, spesso bilateralmente
- Prevalenti nelle ore serali o notturne
- Attenuati con il movimento

Criteri diagnostici:

1. Bisogno irresistibile e intenso di muovere le gambe, generalmente associato a sintomi sensitivi (parestesie o disestesie)
2. Inquietezza e agitazione motoria, espressa con il movimento, che fornisce sollievo
3. Netta accentuazione dei sintomi con il riposo
4. Peggioramento serale, al momento di coricarsi e/o nelle prime ore della notte

Prevalenza: > nel DMT2 (fino al 55%)

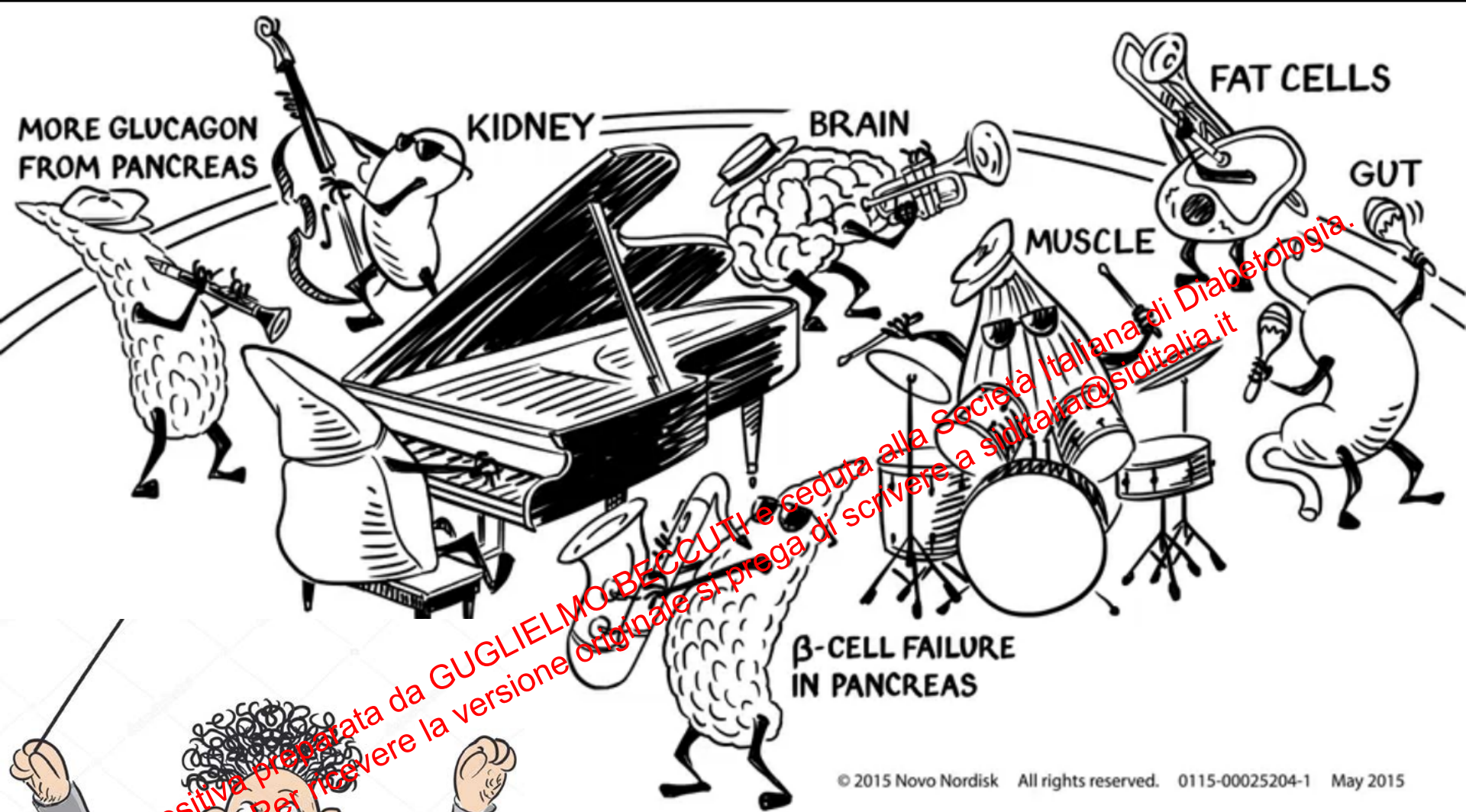
Diapositiva preparata da GUIGLIELMO BECCUTI e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.
Per ricevere la versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it

TAKE HOME MESSAGES

Sleep deprivation, insonnia e OSA = fattori di rischio per lo sviluppo di alterazioni endocrino-metaboliche e malattie cardiovascolari

Effetto additivo insonnia + ridotta durata di sonno sul rischio di DMT2

Effetto neutro della CPAP su HbA1c (limiti metodologici?), ma effetti positivi su surrogati glicometabolici: *diamo respiro alla beta cellula...*



Ho bisogno
di
dormire...



Diapositiva preparata da GUGLIELMO BECCUTI e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.
Per ricevere la versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it

GRAZIE PER L'ATTENZIONE!

ACKNOWLEDGMENTS

Eve Van Cauter

Babak Mokhlesi

Daniela Grimaldi



SLEEP • METABOLISM AND HEALTH CENTER



Alessandro Cicolin

Centro di riferimento Regione Piemonte
di Medicina del Sonno
Dipartimento di Neuroscienze



Ezio Ghigo

Fabio Broglio

SC Endocrinologia Diabetologia e Metabolismo U
Dipartimento di Scienze Mediche



Diapositiva preparata da GUGLIELMO BECCOPI e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.
Per ricevere la versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it